

Title	染色体異常をともなう男性不妊 第1報: XYY症候群
Author(s)	羽間, 稔; 岡, 伸俊; 浜口, 毅樹; 岡田, 弘; 松本, 修; 守殿, 貞夫; 石神, 囊次
Citation	泌尿器科紀要 (1985), 31(1): 165-172
Issue Date	1985-01
URL	http://hdl.handle.net/2433/118373
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

染色体異常をともなう男性不妊

第1報：XYY 症候群

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

羽 間 稔・岡 伸 俊
浜 口 毅 樹・岡 田 弘
松 本 修・守 殿 貞 夫
石 神 襄 次MALE INFERTILITY WITH CHROMOSOMAL
ABNORMALITIES

I. XYY SYNDROME

Minoru HAZAMA, Nobutoshi OKA,
Takeki HAMAGUCHI, Hiroshi OKADA,
Osamu MATSUMOTO, Sadao KAMIDONO
and Joji ISHIGAMI*From the Department of Urology, School of Medicine, Kobe University
(Director: Prof. J. Ishigami)*

Chromosomal abnormalities are found in a considerably high percentage of cases of male infertility, in particular azoospermia. We report a case of the XYY syndrome and review the literature. A 36-year-old man, a factory hand, presented with infertility. He was safely delivered at term as a fourth child when his father was 41 years old and his mother 38. He had no delinquent or criminal record. His height was 179 cm, weight 75 kg and distance of extended hands 184 cm. No gynecomastia was noticed. Both testes were 8ml in size and growth of pubic hair and penis were normal. Severe oligozoospermia was identified in semen analysis. Seminal vesiculography showed pathological dilatation of the seminal vas end. The testicular biopsy specimens revealed spermatogenic arrest for the most part. Chromosomal analysis showed 47, XYY karyotype; and, two Y-chromatin was revealed in cultured lymphocytes. Though plasma gonadotropin levels were high, testosterone, estradiol, prolactin, TSH, GH, T₃ and T₄ levels were within normal limits. Pituitary reserve function for secreting gonadotropins and Leydig cell reserve function to secrete testosterone have been found to be almost normal.

Key words: XYY syndrome, Male infertility, Chromosomal abnormalities, Pituitary-gonadal endocrine function, Spermatogenic arrest

緒 言

男性不妊，とくに無精子症の中には Klinefelter 症候群などの染色体異常がかなりの高率で発見される¹⁾。これらは通常，造精機転障害以外に臨床的に著明

な所見を持たず，染色体異常のなかでは重度かつ致命的なものでないため，成人男子に占める比率はかえって高いものとなる。XYY 症候群は1961年 Sandberg²⁾らによって第1例が偶然に発見され，その後，過剰 Y 染色体と反社会的行動の関連が注目された疾患であ

る。著者は最近、不妊を主訴とした本症候群の1例を経験し、詳細な内分泌学的検索をおこなったので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：36歳、男性、工員

主訴：不妊

家族歴：父41歳、母38歳時の第4子。母に流産の既往なく、両親は血族結婚ではない。同胞3人のうち、姉1人は幼少時に死亡したが、兄1人、姉1人は健康で正常児を得ている。

既往歴および生育歴：1947年1月30日、満期安産で出生。身体の発育は順調で、学業成績は中位。中学卒業後、ゴム製造業に従事している。犯罪および非行歴はない。

現病歴：1973年に結婚。性生活に異常なく約8年経過するも妊娠の成立をみず挙児希望にて当科を受診した。妻は37歳で婦人科的に異常を認めない。

現症：身長 179 cm、体重 75 kg、指極 184 cm。胸腹部理学的所見に異常なく、女性化乳房を認めない。陰毛、陰茎の発育は正常男性型であるが仮性包茎。睾丸は両側とも 8 ml。触診上、副睾丸、前立腺に異常所見はない (Fig. 1,2)。

一般検査成績：白血球数 $8,500/\text{mm}^3$ 、赤血球数 $521 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb 16.9 g/dl、Ht 49.5%、GOT 26 IU/l、GPT 30 IU/l、T-Bil 0.5 mg/dl、ALP 64 IU/l、総蛋白 6.9 g/dl、A/G 比 1.65、LDH 186 IU/l、CPK 149 IU/l、総コレステロール 226 mg/dl、TG 202 mg/dl、BUN 15 mg/dl、クレアチニン 1.0 mg/dl、Na 140 mEq/l、K 3.9 mEq/l、Cl 105 mEq/l、Ca 9.0 mg/dl、P 2.3 mg/dl。

心電図、胸部レ線：異常なし。

免疫学的検査：IgA 154 mg/dl、IgG 1,440 mg/dl、IgM 113 mg/dl、IgE 235 U/ml、C₃ 95.3 mg/dl、C₄ 19.9 mg/dl、CH50 40.5 U/ml。

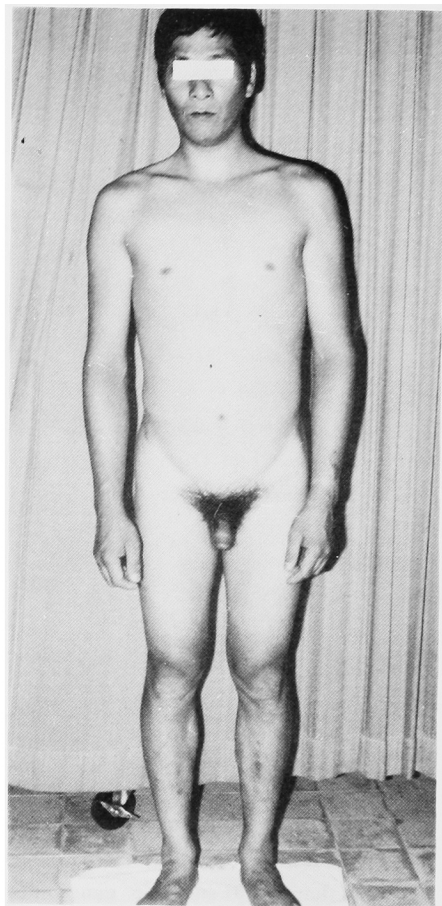


Fig. 1. 全身像

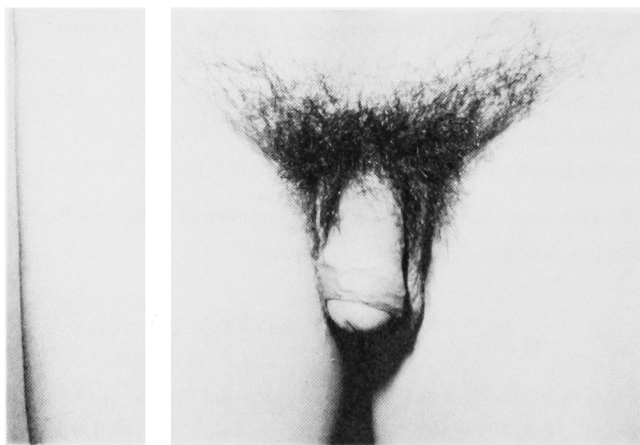


Fig. 2. 外陰部所見



Fig. 3. 精囊造影：石神・森の分類のⅡ型，成人型で精管末端部異常拡張症を認める

精液検査：精液量 1.8 ml，精子濃度 $0.8 \times 10^6/\text{ml}$ ，精子運動率 0%，奇形率 40%。

精囊造影：石神，森の分類によるⅡ型，成人型で精管末端部異常拡張症が認められた (Fig. 3)。

睾丸組織所見 一部精子形成の認められる部分もあったが，大部分は精細管径が小さい spermatogenic arrest の像で，基底膜の肥厚を示した。また硝子化した精細管がみられる部分もあり，間質では一部に Leydig 細胞の増生を認めた (Fig. 4)。

細胞遺伝学的検査：末梢白血球培養による染色体分析で，Q染色法およびG染色法で47，XYY と同定され，さらに培養リンパ球休止核において2個のY-クロマチンを認めた (Fig. 5,6)。

内分泌学的検査：血中 testosterone 値 5.2 ng/ml，estradiol 10 pg/ml，LH 47.2 mIU/ml，FSH 47.8 mIU/ml，TSH 4.7 $\mu\text{U}/\text{ml}$ ，PRL 3.2 ng/ml，GH 0.9 ng/ml， T_3 151 ng/dl， T_4 9.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ， T_3 -uptake 28.3%と gonadotropin 値の上昇を認めたがほかは

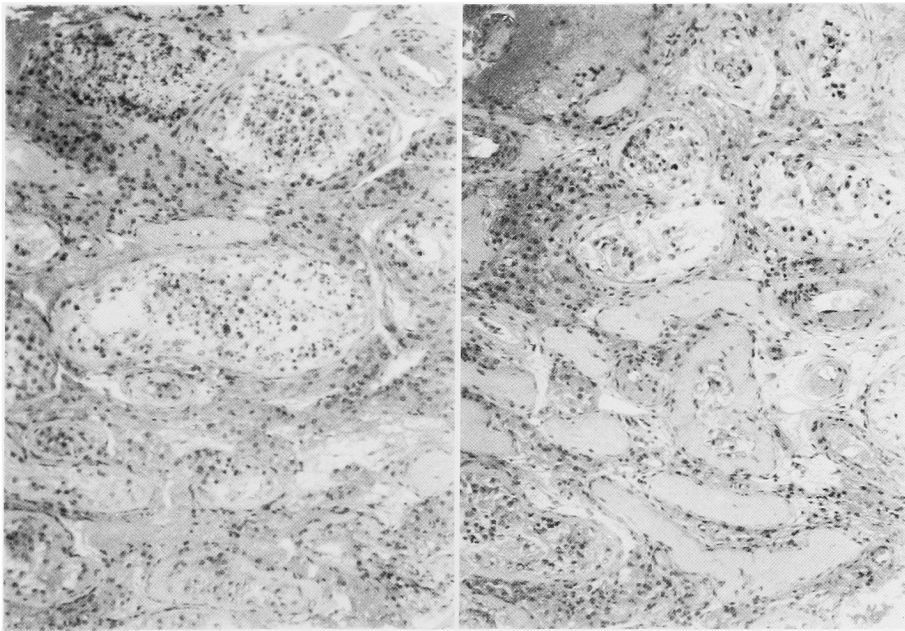


Fig. 4. 睾丸組織所見：一部精子形成の認められる部分もあるが，大部分は精細管径が小さい spermatogenic arrest の像で，基底膜の肥厚を示す。また硝子化した精細管がみられる部分もあり，間質では一部 Leydig 細胞が増生

正常域内であった。ホルモン負荷試験の結果は Table 1 に示すとおりである。すなわち hCG test (hCG 5,000単位 3日間連続筋注) での testosterone 値は自験24例の Klinefelter 症候群の平均値より高く、正常成人男子と同等の基礎値、反応値および反応率を示した (Fig. 7)。LH-RH test (LH-RH 100

Table 1. 各種ホルモン負荷試験の基礎値、反応値

hCG test			
	before	after	
testosterone(ng/ml)	5.2	13.9	

LH-RH test				
time(min.)	0	30	60	120
LH (mIU/ml)	47.2	280	232	101
FSH (mIU/ml)	47.8	114	135	43.2

Clomiphene test		
	before	after
testosterone(ng/ml)	5.2	9.5
LH (mIU/ml)	47.2	65.9
FSH (mIU/ml)	47.8	55.2

TRH test				
time(min.)	0	30	60	120
PRL (ng/ml)	3.2	30.7	15.6	5.1
TSH (μ U/ml)	4.7	20.1	17.5	10.7

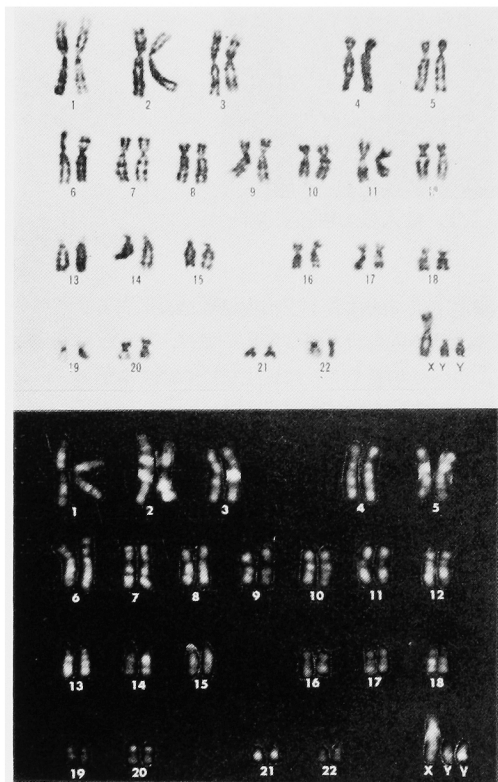


Fig. 5. 染色体分析: Q染色法およびG染色法で核型 47, XYY と同定

μ g 静注) では LH, FSH は基礎値、反応値とも高いが最大反応率は対照群に比して低く、Klinefelter 症候群に類似する結果であった (Fig. 8)。clomiphene test (clomiphene citrate 50 mg, 14日間連続経口投与) での testosterone 値は Klinefelter 症候群で基礎値が低値、無反応であるのに対し、本症候群では対照群と同等の基礎値、反応値を示した。また LH, FSH は対照群と比べ基礎値、反応値とも高かったが Klinefelter 症候群のように反応値が基礎値を下まわることではなく、基礎値に依存した正常に近い上昇反応が認められた (Fig. 9)。TRH test (TRH 500 μ g 静注) は PRL, TSH とともに本症候群、Klinefelter

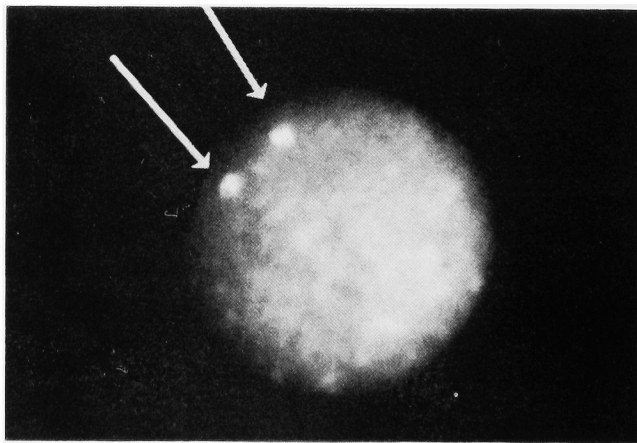


Fig. 6. 培養リンパ球休止核に2個のY-クロマチンを認める

症候群および正常対照群の三者で同等の反応を示した (Fig. 10).

考 察

1961年 Sandberg ら⁴⁾が Down 症候群の娘を持つ 44歳の父親の染色体分析をおこない、核型 47 XYY 男性を偶然に発見した。本症の発生頻度は出生男児の 0.03~0.37%程度とされている⁵⁾が、その後、この症候群が注目を集めたのは反社会的行動との関連であった。すなわち、Jacobs ら⁶⁾の重保安施設での調査により、粗暴な犯罪者に核型 47 XYY を示すものが高頻度に発見されたことが端緒となって、犯罪者集団を対象とした調査が活発におこなわれ、多くの 47 XYY 症候群患者が発見されたことによる。このような調査⁷⁾によって、本症では高身長で、知能は正常か軽度低下しており、しばしば性格や行動の異常をきたすものがあることがあきらかにされ、XYY 症候群患者は生まれながらの犯罪者であると考えられるものもあった。しかし反社会的行動が認められず、普通の社会生活を送っている例も数多く報告されるようになり、現在では高い犯罪率は、むしろ知能障害に由来するものと考えられている⁸⁾。

核型 47 XYY の発生機序については父親の第 2 減数分裂における Y 染色体の不分離によってできた 24, YY 精子と通常の 23 X 卵子の合体がおこり、47 XYY 接合体ができると考えられるが、その原因については解明されていない⁹⁾。Down 症候群や Klinefelter 症候群では出生時の母親の高年齢が染色体異常をきたす要因と考えられている。自験例でも出生時、

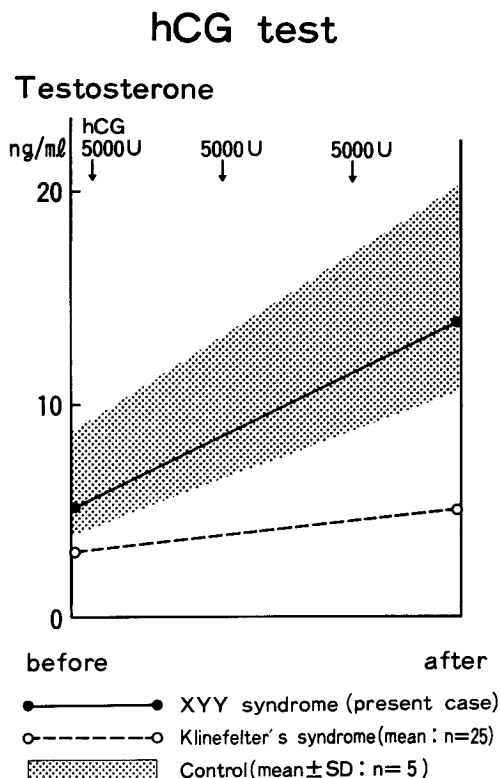


Fig. 7. hCG test (hCG 5,000単位 3日間連続筋注)

LH-RH test

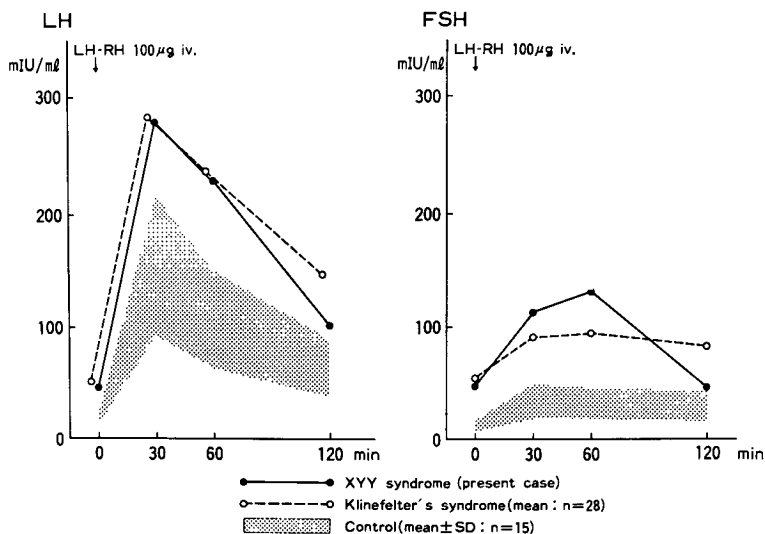


Fig. 8. LH-RH test (LH-RH 100 µg 静注)

Clomiphene test

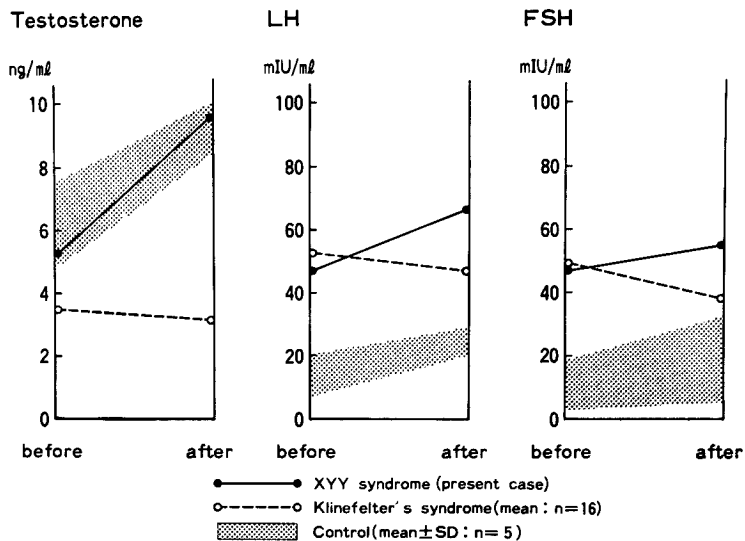


Fig. 9. Clomiphene test (clomiphene citrate 50 mg, 14日間連続経口投与)

TRH test

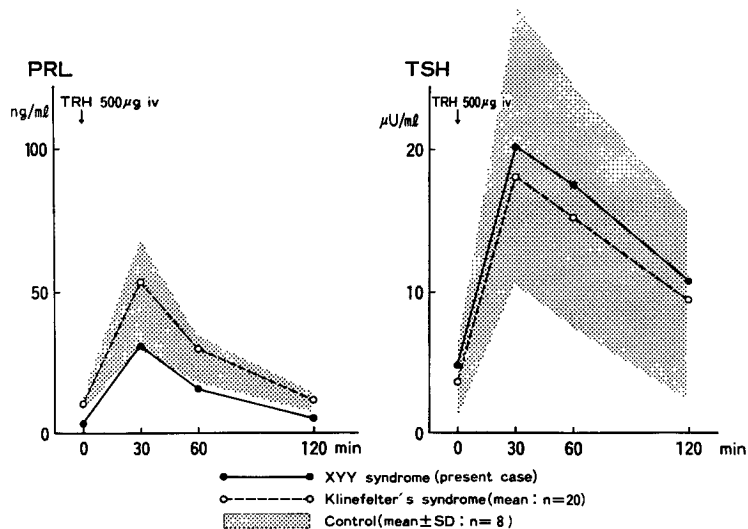


Fig. 10. TRH test (TRH 500 µg 静注)

父41歳, 母38歳とやや高齢であるが, Court Brownら¹⁰⁾は本症患者と normal population の両親の年齢に有意差を認めなかったとしている. いっぽう, 本症患者から生まれてくる子供のほとんどは染色体構成は正常である. これは多くの XYY 症候群においては減数分裂の前に過剰なY染色体は消失し, 46, XY の精母細胞から正常の 23, X と 23, Y 精子ができるためと考えられている⁹⁾.

身体症状として就学前年齢では身長は正常範囲であるが思春期に増加をみて最終的には高身長になると言われている¹¹⁾. 自験例でも 179 cm と日本人としては身長は高いが, Lundberg ら¹²⁾の報告と同様, GH は正常域にあり高身長を引き起こす要因として GH の関与は考えにくいと思われた. また一部の症例では尿道下裂や停留辜丸などの泌尿生殖器系異常の合併¹³⁻¹⁶⁾や心電図上, P-R 間隔の延長, QRS complex 短

縮などの報告¹⁷⁾もあるが自験例ではいずれの異常も認められなかった。諸家の報告でも高身長以外には本症に特徴的な一定した身体的異常はないとするものが多い^{8,11)}。

造精機能については Sandberg ら⁴⁾の第 1 例のように妊孕性を有するものから睾丸生検で Sertoli cell only tubules を示すものまで症例によりさまざまである。一般的には造精機転障害があり妊孕力は低下しているが、本症に特徴的な睾丸組織像はないとされている¹⁶⁻²²⁾。自験例も硝子化を示すものから精子のみられるものまで、さまざまな程度に障害された精細管を認める高度乏精子症であった。

内分泌学的側面からみると血中 gonadotropin 値は高値であったが、testosterone, estradiol, TSH, PRL, GH, T₃ および T₄ は正常域にあった。負荷試験により間脳-下垂体-性腺系の内分泌動態をみると、hCG test では testosterone は正常者と同程度の反応を示し、睾丸 Leydig 細胞の予備能に異常はなかった。LH-RH test では LH, FSH は基礎値、反応値とも高値で最大反応率は正常者より低かったが 30分にピークをもつ正常対照群と同様の反応 pattern であり、下垂体は hyperstimulation の状態にあるものの予備能にはほぼ異常がないと考えられた。また clomiphene test でも gonadotropin の基礎値、反応値は高いが、Klinefelter 症候群と異なり、clomiphene citrate の estrogen 作用による反応値の低下は認められず、gonadotropin 分泌予備能および感受性に異常はないと思われた。いっぽう、TRH test では Benezech らと同様 PRL, TSH と同様の反応を示し、下垂体-甲状腺系および PRL 分泌にも異常は認められなかった。諸家の報告によれば、血中 testosterone 値を正常とするもの²⁰⁻²⁵⁾、低値¹⁸⁾、高値であるとするもの²⁶⁻²⁸⁾、また血中 LH 値についても正常^{12,20-23,25)}、高値^{16,23,28)}、血中 FSH 値 正常^{12,20,22,23)}、高値^{16,21,23,28)}、血中 PRL 値は大部分正常だが一部は高値^{29,30)} などさまざまである。また内分泌負荷試験についての報告は少ないが、hCG test では正常反応^{21,22)}、TRH test では多くは正常だが一部に低反応を示すものがあるとされている²⁹⁾。総合的にみれば本症の内分泌学的所見は症例によって睾丸障害の程度が異なるため、大きな variation があるが、間脳-下垂体-性腺系および下垂体-甲状腺系の axis にはほぼ異常がないと考えられた。

結 語

男性不妊を主訴として来院した XYY 症候群の 1

例について、内分泌機能を中心に検討し、若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 熊本悦明・寺田雅生・正田政博・鳥居恒昭：男子不妊症を中心とする睾丸障害における性染色体異常。日本臨床 30：2262～2268, 1972
- 2) 長浜通正：男性不妊と性染色質および性染色体異常にかんする研究。泌尿紀要 18：477～500, 1972
- 3) Hendry WF, Polani PE, Pugh RGB, Sommerville IF and Wallace DM：200 Infertile males Correlation of chromosome, histological endocrine and clinical studies. Brit J Urol 47：899～908, 1976
- 4) Sandberg AA, Koeph GF, Ishihara T and Hauschka TS：An XYY human male. Lancet 2：488～489, 1961
- 5) Higurashi M, Iijima K and Ikeda U：Chromosome survey of newborn infants in Tokyo Follow-up study for XYY. Birth Defects Orig Artic Ser XV：161～174, 1979
- 6) Jacobs PA, Brunton M and Melville MM：Aggressive behaviour, mental sub-normality and the XYY male. Nature 208：1351～1352, 1965
- 7) Hook EB：Behavioral implications of the human XYY genotype. Science 179：139～150, 1973
- 8) 浅香昭雄：XYY 症候群。日本臨床 40 臨時増刊号：120～121, 1982
- 9) 山田清美：性染色体異常，染色体異常—ヒトの細胞遺伝学—，外村晶編，104～106，朝倉書店，東京，1978
- 10) Court Brown WM, Law P and Smith PG：Sex chromosome aneuploidy and parental age. Ann Hum Genet 33：1～14, 1969
- 11) 阿部達生：XYY および XXYY，染色体異常アトラス，阿部達生・藤田弘子編，247～249，南江堂，東京，1981
- 12) Lundberg PO and Wahlström：Hormone levels in men with extra Y chromosomes. Lancet 2：1133, 1970
- 13) 関根昭一：性染色体構成 XYY を示した尿道下裂兼停留睾丸の 1 例。臨泌 25：243～247, 1971
- 14) Machin GA：Urinary tract malformation in the XYY male. Clin Genet 14：370～372,

- 1978
- 15) Rivera H, Hernandez A, Martinez Y, Martinez R, Plascencia Luz, Cuevas A and Cantu JM: Malformed genitalia in the 47, XYY genotype. *Ann Génét* 22 : 225~227, 1979
- 16) 寺田為義・柳 重行・中田瑛浩・片山 喬: 不妊と停留睾丸を主訴とした XYY 症候群の1例. *泌尿紀要* 30 : 701~707, 1984
- 17) Boisen E, Owen DR, Rasmussen L and Sergeant J: Cardiac functioning and blood pressure of 47, XYY and 47, XXY men in a double-blind, double-matched population survey. *Am J Hum Genet* 33: 77~84, 1981
- 18) Parker CE, Melnyk J and Fish CH: The XYY syndrome. *Am J Med* 47: 801~808, 1969
- 19) Skakkebaek NE, Zeuthen E, Nielsen J and Yde H: Abnormal spermatogenesis in XYY males: A report on 4 cases ascertained through a population study. *Fertil Steril* 24: 390~395, 1973
- 20) Baghdassarian A, Bayard F, Borgaonkar DS, Arnold EA, Solez K and Migeon CJ: Testicular function in XYY men. *Johns Hopkins Med J* 136: 15~24, 1975
- 21) Ishida H, Isurugi K, Fukutani K, Hosoi Y, Nanko S, Asaka A and Niiijima T: Studies on pituitary—gonadal endocrine function in XYY men. *J Urol* 121: 190~193, 1979
- 22) 門脇和臣・石橋 晃: XYY 症候群の1例. *泌尿紀要* 26 : 465~469, 1980
- 23) Santen RJ, deKretzer DM, Paulsen CA and Vorhees J: Gonadotrophins and testosterone in the XYY syndrome. *Lancet* 2: 371, 1970
- 24) Goodman RM and Smith WS: Sex chromosome abnormalities. *Nature* 216 : 942~943, 1967
- 25) Hudson B, Burger H, Wiener S, Sutherland G and Bartholomew AA: Plasma testosterone and luteinising in hormone XYY men. *Lancet* 2: 699, 1969
- 26) Welch JP, Borgaonkar DS and Herr HM: Psychopathy, mental deficiency, aggressiveness and the XYY syndrome. *Nature* 214 : 500~501, 1967
- 27) Price WH and Van Der Molen HJ: Plasma testosterone levels in males with the 47, XYY karyotype. *J Endocr* 47 : 117~122, 1970
- 28) Schiavi RC, Owen D, Fogel M, White D and Szechter R: Pituitary-gonadal function in XYY and XXY men identified in a population survey. *Clin Endocrinol* 9: 233~239, 1978
- 29) Benezech M and Noël B: Prolactin secretion in XYY males. *Lancet* 2: 899, 1978
- 30) Price WH and Campbell WA: Prolactin secretion in XYY males. *Lancet* 2: 1209, 1978

(1984年6月19日受付)